

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001454

International filing date: 02 February 2005 (02.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-027849
Filing date: 04 February 2004 (04.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

03. 2. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 4 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 2 7 8 4 9
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 2 7 8 4 9]

出 願 人
Applicant(s): 塩野義製薬株式会社

2 0 0 5 年 3 月 1 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



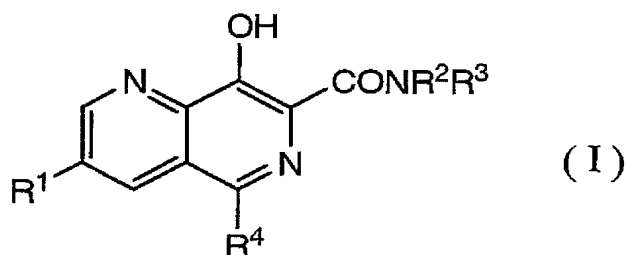
【書類名】 特許願
【整理番号】 04P00009
【提出日】 平成16年 2月 4日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D215/048
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社
 内
 【氏名】 大司 照彦
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社
 内
 【氏名】 多田 幸男
【特許出願人】
 【識別番号】 000001926
 【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100108970
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山内 秀晃
 【電話番号】 06-6455-2056
【選任した代理人】
 【識別番号】 100113789
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 杉田 健一
 【電話番号】 06-6455-2056
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 044602
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9720909
 【包括委任状番号】 9905998

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式:

【化 1】

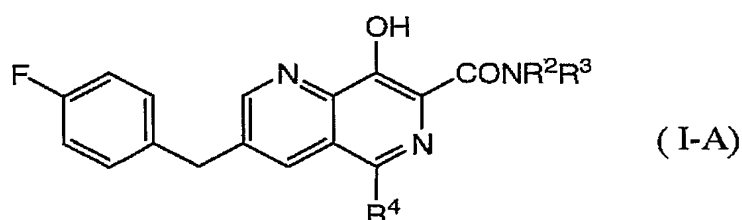


(式中、

 R^1 は、置換されていてもよいアラルキル； R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシ（但し、「置換されていてもよい」に係る各置換基は非環式基である）； R^4 は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、および「置換されていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい）、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである；)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（但し、以下の表1に記載の化合物（I-A）を除く）。

【表 1】



化合物 番号	R ²	R ³	R ⁴
20	H	CH ₂ CH ₂ OMe	H
27	H	Me	NHMs
28	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHMs
29	H	i-Pr	NHMs
85	Me	Me	H
86	H	NHMe	H
87	H	NMe ₂	H
88	H	OMe	H
89	H	H	H
90	H	Me	H
91	H	Et	H
92	H	i-Pr	H
126	H	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H
160	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ OMe
161	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et
162	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ CO ₂ Et
163	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOOEt
164	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ CH ₂ OMe
165	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCO-thiophene
180	H	CH ₂ CH ₂ OMe	Ph-CH ₂ OH
181	H	NMe ₂	Ph-CH ₂ OH

(Me = メチル ; i-Pr = イソプロピル ; Et = エチル ; Ms = メタンスルホニル ; thiophene = チオフェン ; Ph = フェニル)

【請求項 2】

R¹がp-フルオロベンジルである、請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

R²が水素 ; R³がCH₂CH₂OCH₃、N(CH₃)₂、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂N(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、CH(CH₃)CH₂OHまたはCH₂CH(OH)CH₂CH₃ある、請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

R⁴が置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルバモイル (但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒に、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

R⁴において、

「置換されていてもよいカルボキシ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、または置換されていてもよい複素環式基であり；

「置換されていてもよいホルミルアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいカルバモイルであり；

「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルであり；

「置換されていてもよいアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよいカルバモイル低級アルキルであり；

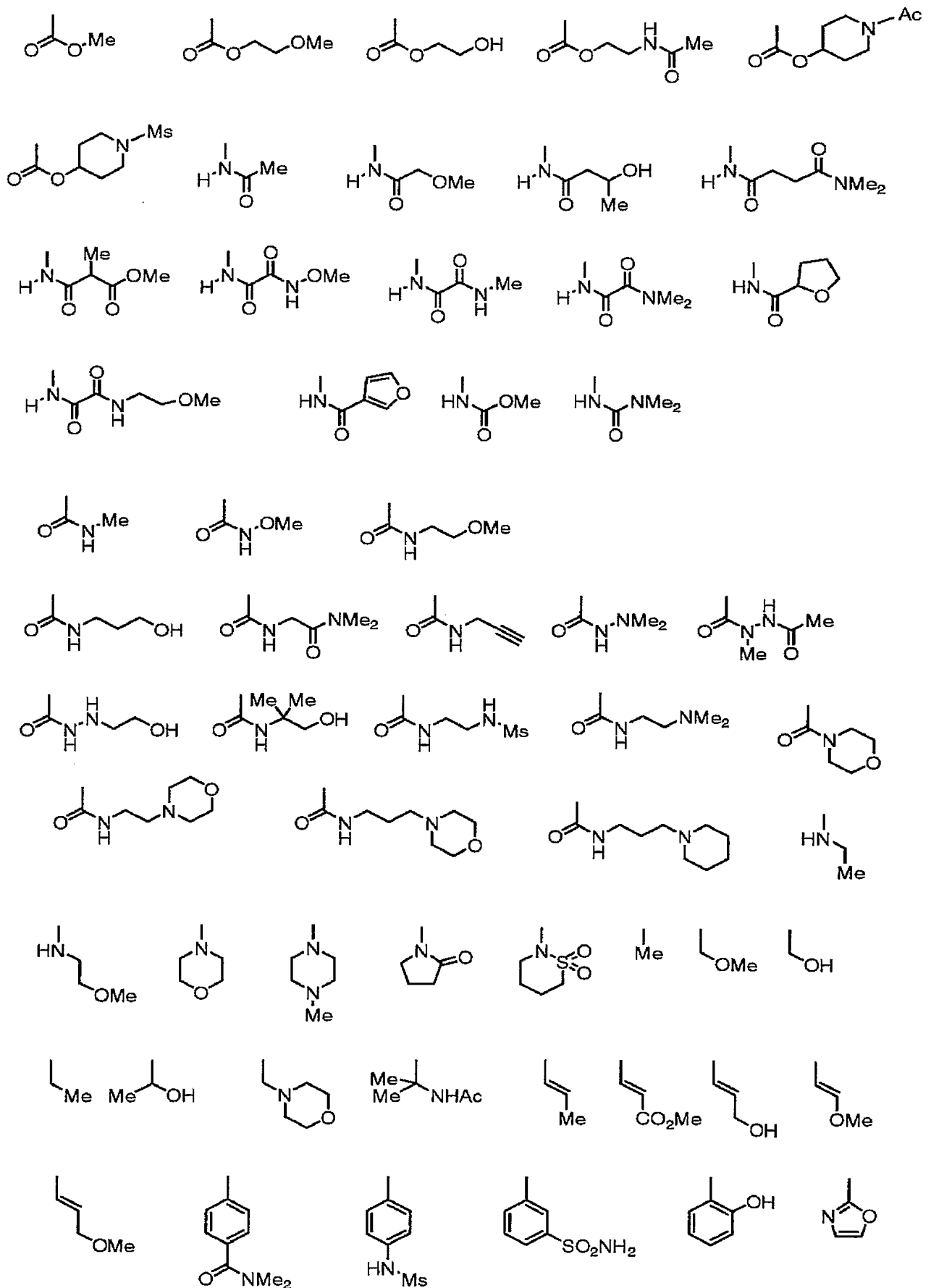
「置換されていてもよいアルキル」または「置換されていてもよいアルケニル」における置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、または置換されていてもよいカルボキシであり；

「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」における置換基が、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル、または置換されていてもよいサルファモイルアルキルである（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成していてもよい）、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項6】

R⁴が以下に示される基である、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【化2】



(式中、Me はメチル；Ac はアセチル；Ms はメタンスルホニルを表わす)

【請求項 7】

R^1 が p-フルオロベンジル； R^4 が請求項 4 記載の基である、請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

R^1 が p-フルオロベンジル； R^4 が請求項 6 記載の基である、請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 9】

R^1 が p-フルオロベンジル； R^2 が水素； R^3 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^4 が請求項 6 記載の基である、請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 10】

請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

【請求項 11】

HIV インテグラーゼ阻害剤である請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

インテグラーゼが関与する疾患の予防または治療剤である、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

抗ウイルス剤である、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

抗 HIV 剤である請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 11 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗 HIV 用合剤。

【請求項 16】

逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 10 記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の予防又は治療方法。

【請求項 18】

インテグラーゼが関与する疾患の予防または治療用の医薬組成物を製造するための請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物の使用。

【書類名】明細書

【発明の名称】H I V インテグラーゼ阻害活性を有するナフチリジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有するナフチリジン誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗H I V薬に関する。

【背景技術】

【0002】

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus、以下H I Vと略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズ(A I D S)と略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (A Z T、3 T C等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗H I V薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている。抗H I V薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗H I V薬の開発が要望されている。

H I V インテグラーゼ阻害活性を有する化合物として、1, 6-ナフチリジン誘導体は公知である (参照：特許文献1～5)。該誘導体は、7位側鎖末端にアリールやヘテロアリール等の環状式基を有する。

また本発明化合物と構造類似の1, 6-ナフチリジン誘導体は、本出願人によって国際出願されている (参照：特許文献6)

【特許文献1】WO2002/30426号

【特許文献2】WO2002/30930号

【特許文献3】WO2002/30931号

【特許文献4】WO2002/36734号

【特許文献5】WO2002/55079号

【特許文献6】PCT/JPO3/10212

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

【課題を解決するための手段】

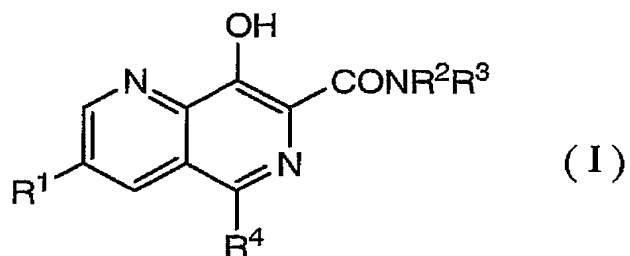
【0004】

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規なナフチリジン誘導体が強いH I V インテグラーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬 (例：抗レトロウイルス薬、抗H I V薬、抗H T L V-1 (Human T cell leukemia virus type 1：ヒトT細胞白血病ウイルス1型) 薬、抗F I V (Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス) 薬、抗S I V (Simian immunodeficiency virus：サルエイズウイルス) 薬)、特に抗H I V薬、抗A I D S薬、またはその関連疾患の治療薬等として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の発明に関する。

(1) 式：

【化1】



(式中、

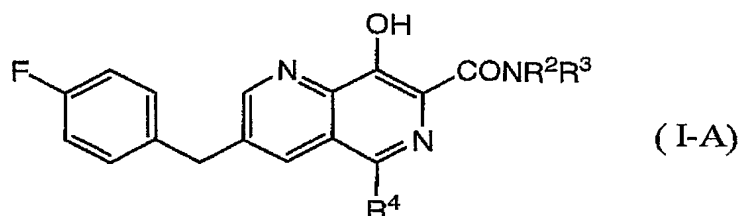
R^1 は、置換されていてもよいアラルキル；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシ（但し、「置換されていてもよい」に係る各置換基は非環式基である）；

R^4 は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、および「置換されていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい）、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである；)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物（但し、以下の表1に記載の化合物（I-A）を除く）。

【表 1】



化合物 番号	R ²	R ³	R ⁴
20	H	CH ₂ CH ₂ OMe	H
27	H	Me	NHMs
28	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHMs
29	H	i-Pr	NHMs
85	Me	Me	H
86	H	NHMe	H
87	H	NMe ₂	H
88	H	OMe	H
89	H	H	H
90	H	Me	H
91	H	Et	H
92	H	i-Pr	H
126	H	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H
160	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ OMe
161	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et
162	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ CO ₂ Et
163	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOOEt
164	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCOCH ₂ CH ₂ OMe
165	H	CH ₂ CH ₂ OMe	NHCO-thiophene
180	H	CH ₂ CH ₂ OMe	Ph-CH ₂ OH
181	H	NMe ₂	Ph-CH ₂ OH

(Me = メチル; i-Pr = イソプロピル; Et = エチル; Ms = メタンスルホニル; thiophene = チオフェン; Ph = フェニル)

上記化合物 (I-A) は、PCT/JPO3/10212号に記載の1,6-ナフチリジン骨格を有するアミドタイプの実施例化合物である。

(2) R¹がp-フルオロベンジルである、上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(3) R²が水素; R³がCH₂CH₂OCH₃、N(CH₃)₂、CH₂CH₂CN、CH₂CH₂N(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、CH(CH₃)CH₂OHまたはCH₂CH(OH)CH₂CH₃である上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(4) R⁴が置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルバモイル (但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールである、上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(5) R⁴において、

「置換されていてもよいカルボキシ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低

級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、または置換されていてもよい複素環式基であり；

「置換されていてもよいホルミルアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいカルバモイルであり；

「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルであり；

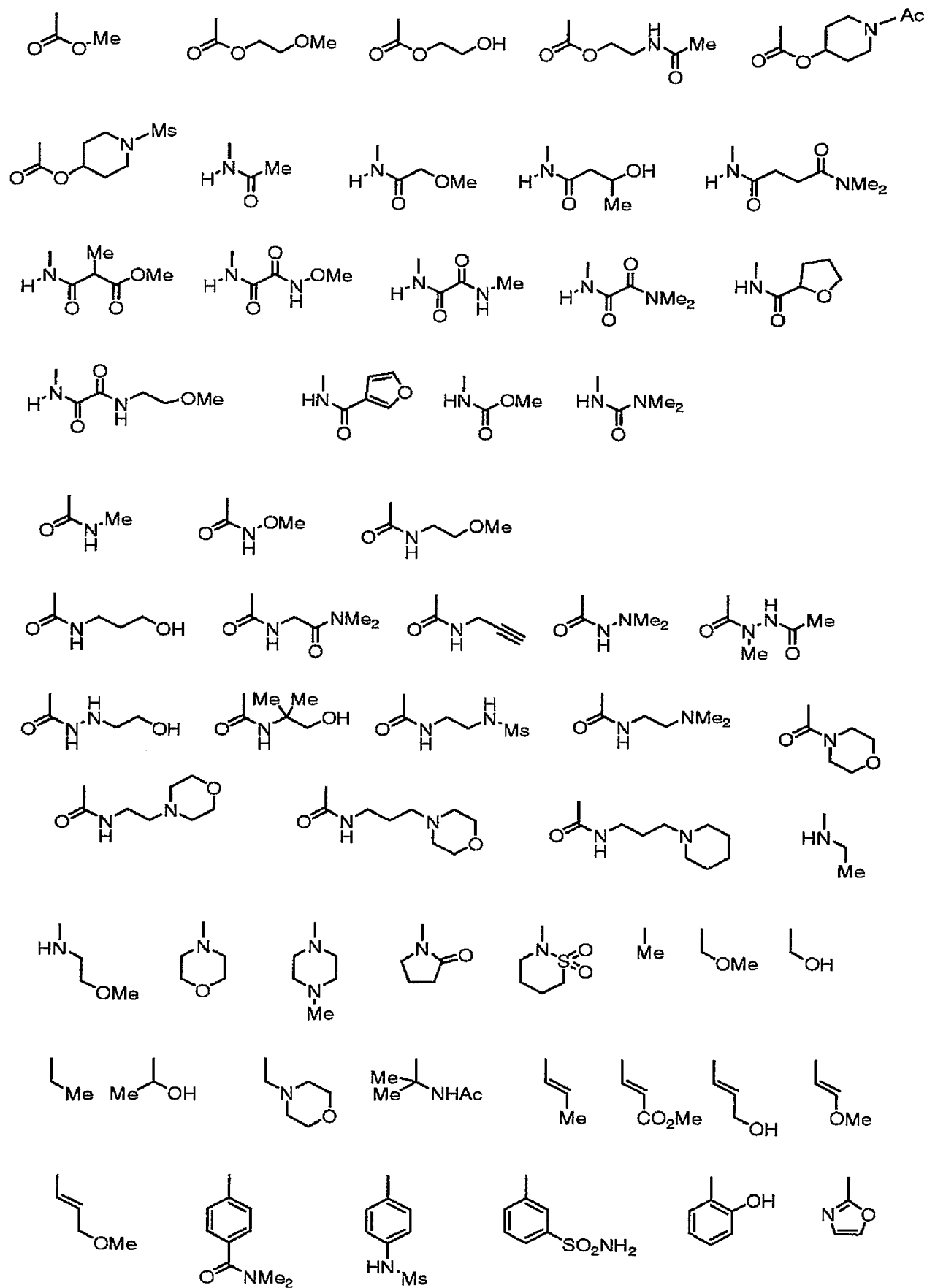
「置換されていてもよいアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよいカルバモイル低級アルキルであり；

「置換されていてもよいアルキル」または「置換されていてもよいアルケニル」における置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、または置換されていてもよいカルボキシであり；

「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」における置換基が、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル、または置換されていてもよいサルファモイルアルキルである（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成していてもよい）、上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(6) R^4 が以下に示される基である、上記1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【化 2】



(式中、Me はメチル；Ac はアセチル；Ms はメタンスルホニルを表わす)

(7) R^1 が p-フルオロベンジル； R^4 が上記 4 記載の基である、上記 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(8) R^1 が p-フルオロベンジル； R^4 が上記 6 記載の基である、上記 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(9) R^1 が p-フルオロベンジル； R^2 が水素； R^3 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または C_6H_5 、または $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^4 が上記 6 記載の基である、上記 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(10) 上記 1～9 のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

(11) HIV インテグラーゼ阻害剤である上記 10 記載の医薬組成物。

(12) インテグラーゼが関与する疾患の予防または治療剤である、上記 10 記載の医薬組成物。

(13) 抗ウイルス剤である、上記 10 記載の医薬組成物。

(14) 抗 HIV 剤である上記 10 記載の医薬組成物。

(15) 上記 11 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗 HIV 用合剤。

(16) 逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する、上記 11 記載の医薬組成物。

(17) 上記 10 記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の予防又は治療方法。

(18) インテグラーゼが関与する疾患の予防または治療用の医薬組成物を製造するための上記 1～9 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の効果】

【0005】

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、および／またはウイルス、特に HIV 細胞増殖阻害活性を有する。よって、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症（例：エイズ）等の予防または治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒に使って以下の意味を有する。

「アルキル」は、好ましくは炭素数 1～10 個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。より好ましくは、低級アルキル（炭素数 1～6 個）、より好ましくは炭素数 1～4 個の低級アルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に 1 個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数 2～10 個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数 3～10 個の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 3～6 個のシクロアルキルである。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「アラルキル」は、「アリール」が結合したアルキルを意味し、ベンジル、フェニチル、フェニルプロピル、 α または β ナフチルメチルなどが例示される。好ましくはベンジルである。

「複素環式基」は、「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも1個以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基（好ましくは5～7員環）を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル（例えば、3-イソチアジアゾリル、4-イソチアジアゾリル、5-イソチアジアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2-キ

ノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「複素環」は、上記同様の環が例示される。

各基が置換基を有する場合、該置換基は以下の置換基群Bから選択される同一又は異なる1~4個の置換基であり得る。

置換基群B: ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、置換されていてもよいアルケニル(例えば、ビニル)、置換されていてもよいアルキニル(例えば、エチニル)、ヒドロキシ低級アルキル、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、置換されていてもよいアルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ(例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルケニルアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、ヒドロキシアルキルチオ、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、低級アルキルカルボニル(例:アセチル等))、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、イミノ、-SO₂OH、COCONH₂、CSNH₂、低級アルキルで置換されていてもよいチオカルボニル、シアノ低級アルキルカルボニル、シアノ低級アルケニル、低級アルケニルアミノカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニル、置換低級アルキル(置換基:CN、=O、および/または=NH)、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル、および置換されていてもよいサルファモイルアルキル。

(より好ましい態様)

R¹は置換されていてもよいアラルキルであり、好ましくは置換されていてもよいベン

ジルである。該置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、低級アルコキシなどが例示される。 R^1 はより好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよいベンジルであり、さらに好ましくは4-フ-ベンジルである。

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシである。好ましくは R^2 が水素； R^3 が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシである。さらに好ましくは、 R^3 が置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアミノである。

該「置換されていてもよい」に係る各置換基は、非環式基、環式基、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニルなどのいずれでもよいが、好ましくは非環式基である。

該環式基としては、置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の炭素環または複素環が例示されるが、好ましくはアリール（例：フェニル）またはヘテロアリールである。

該非環式基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ、置換アミノ（例：ホルミルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノチオカルボニルアミノ）、低級アルキルアミノ低級アルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、CN、 SO_2OH 、低級アルキルチオ、低級アルキルチオ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキルチオ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、 $COCONH_2$ 、 $CSNH_2$ 、低級アルキルで置換されていてもよいチオカルボニル、シアノ低級アルキルカルボニル、シアノ低級アルケニル、ホルミル、低級アルケニルアミノカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニルアミノ、置換低級アルキル（置換基の例：CN、 $=O$ 、 $=NH$ 、OH）、置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、 NO_2 などからなる群選択される、1または2以上の同一または異なる基が例示される。

より好ましくは、 R^2 が水素、 R^3 が置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアミノである。該「置換されていてもよいアルキル」は好ましくは、低級アルコキシ（例： OCH_3 ）、CN、モノまたはジ低級アルキルアミノ（例： $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ ）、OHなどで置換された、低級アルキル、好ましくはC1~C6、より好ましくはC2~C4アルキルである。より好ましくは、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CH_2CN 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ または $CH_2CH(OH)CH_2CH_3$ である。

該「置換されていてもよいアミノ」は好ましくは、1または2個の低級アルキルで置換されたアミノ（例： $N(CH_3)_2$ ）である。

R^4 は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「置換されていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい）、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである。

該「置換されていてもよいカルボキシ」における置換基は好ましくは、低級アルキル（例： CH_3 ）、ヒドロキシ低級アルキル（例： CH_2CH_2OH ）、低級アルコキシ低級アルキル（例： $CH_2CH_2OCH_3$ ）、置換されていてもよいアミノ低級アルキル（置換基の例：低級アルカノイル（例：アセチル）；例： $CH_2CH_2NHCOCH_3$ ）、もしくは

置換されていてもよい複素環式基（例：置換されていてもよいピペリジル（置換基の例：低級アルキルカルボニル（例：アセチル）、低級アルキルスルホニル（例：メタンスルホニル）））である。

該「置換されていてもよいホルミルアミノ」における置換基は好ましくは、低級アルキル（例： CH_3 ）、ヒドロキシ低級アルキル（例： $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ）、低級アルコキシ低級アルキル（例： CH_2OCH_3 ）、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル（置換基の例：低級アルキル；例： $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ）、置換されていてもよい低級アルコキシ（例： OCH_3 ）、置換されていてもよいアミノ（例： $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ）、置換されていてもよい複素環式基（例：フラン、テトラヒドロフラン）、低級アルコキシカルボニル低級アルキル（例： $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ ）、もしくは置換されていてもよいカルバモイル（置換基の例：低級アルコキシ（例： OCH_3 ）、低級アルキル（例： CH_3 ）、低級アルキルアミノ（例： $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ））である。

該「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基は好ましくは、低級アルキル（例： CH_3 ）、ヒドロキシ低級アルキル（例： $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）、低級アルコキシ低級アルキル（例： $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）、置換されていてもよいアミノ低級アルキル（例： $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHMs}$ ）、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル（例： $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ）、置換されていてもよい低級アルコキシ（例： OCH_3 ）、置換されていてもよいアミノ（例： $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCOCH_3 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル（例： $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、置換低級アルキル（例：ヒドロキシブチル）

該「置換されていてもよいアミノ」の置換基は好ましくは、低級アルキル（例： CH_2CH_3 ）、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル（例： $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ）、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキルが例示される。

該「置換されていてもよいアルキル」または「置換されていてもよいアルケニル」における置換基は好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基（例：モルホリノ）、置換されていてもよい低級アルコキシ（例： OCH_3 ）、置換されていてもよいアミノ（置換基の例：低級アルキルカルボニル（例： COCH_3 ））、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルボキシ（例：低級アルコキシカルボニル）である。

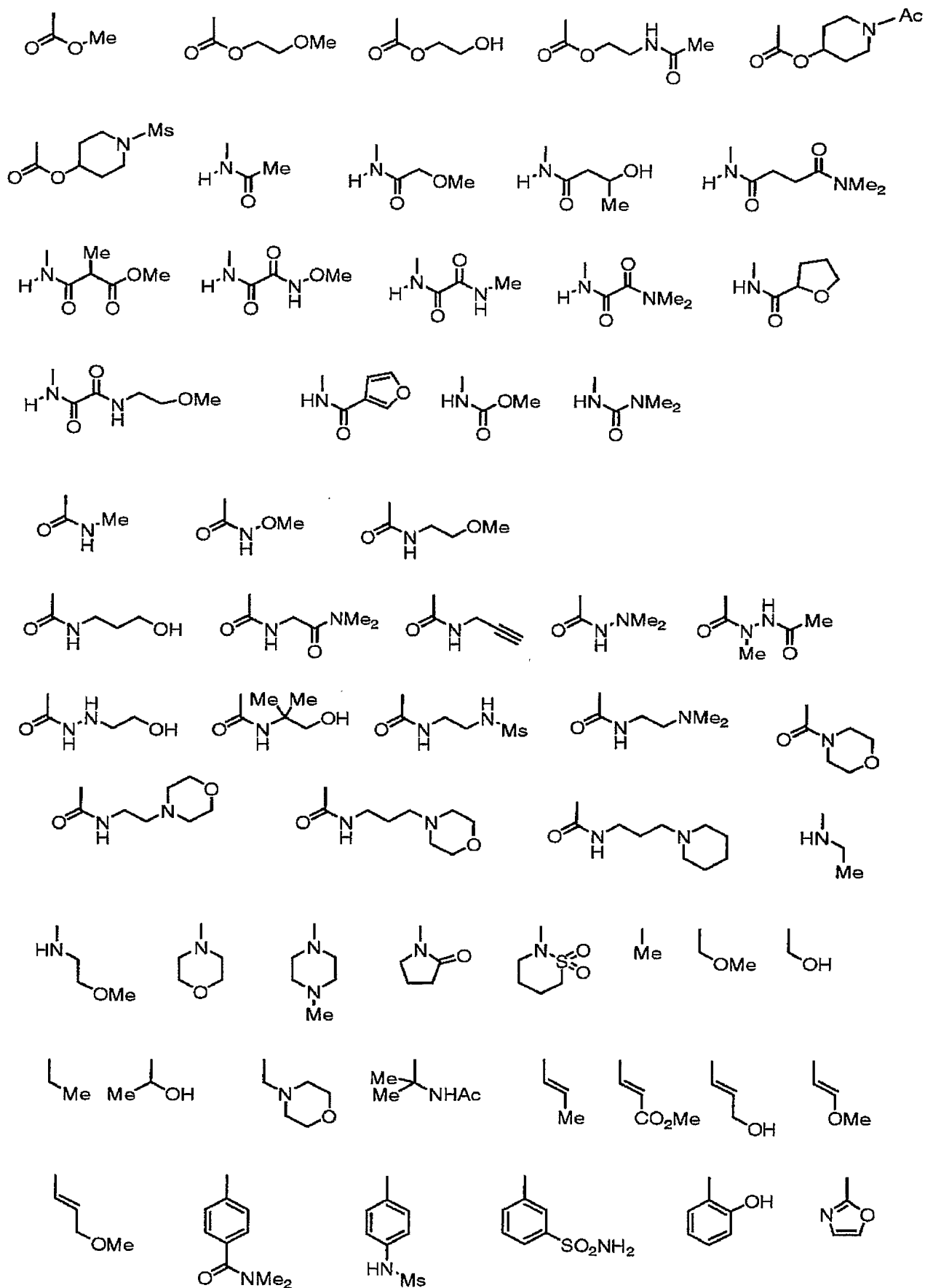
「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」における置換基は好ましくは、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ（例： NHMs ）、置換されていてもよいカルバモイル（例： $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ）、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル（例： SO_2NH_2 ）、または置換されていてもよいサルファモイルアルキルである。

上記「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」において、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成していてもよい。該N原子含有複素環は、好ましくは5～8員環および／または脂肪族環であり、該環にはさらにN、O、S、 SO_2 等が介在していてもよい。より好ましくはモルホリン、ピペラジンが例示される。該複素環は、オキソ、低級アルキル（例：メチル）などで置換されていてもよい。

【0007】

R^4 はさらに好ましくは以下に示す基である

【化3】



【0008】

別の態様において R^4 は、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルバモイル（但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい）、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

本発明は、化合物（I）のプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物も提供する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

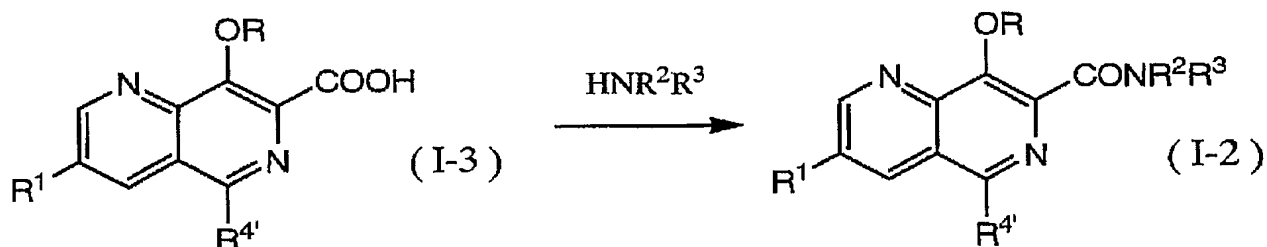
本発明化合物の溶媒和物としては、アルコール和物や水和物等が挙げられる。

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン骨格は、好ましくは後記実施例A-1記載の方法またはそれに準じて構築される。その後、当業者に周知の方法に従い、5位や7位の側鎖の修飾、8位水酸基の保護基の脱保護反応等を行えばよい。

【0009】

(1) 7位アミド基の形成

【化4】



(Rは水素またはヒドロキシ保護基； $R^{4'}$ は R^4 または脱離基（例：ハロゲン））

化合物（I-3）をアミド化して化合物（I-2）を製造する。本工程は、好ましくはアミン類（ HNR^2R^3 ）を縮合剤の存在下、溶媒中で反応させることにより行うことができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

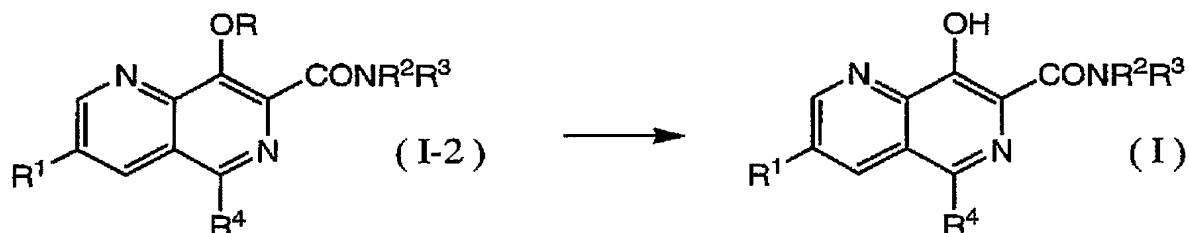
反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等が好ましい。

なお上記反応でR⁴部分がハロゲン等の脱離基である場合は、7位アミド化後、後記(3)の方法に準じて該脱離基をカルボキシ、カルボキシエステル、置換アミノ等のR⁴に変換してもよい。

【0010】

(2) 8位水酸基の保護基の脱保護

【化5】



(Rはヒドロキシ保護基)

化合物(I-2)を脱保護して化合物(I)を製造する。

本工程は、トリアルキルシリルハライド及び沃化アルカリ金属の存在下、反応溶媒中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロライド等を使用することができる。

沃化アルカリ金属としては、例えば、NaI、KIを使用することができる。

反応温度としては、室温～100℃、好ましくは70～90℃である。

反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うこともできる。

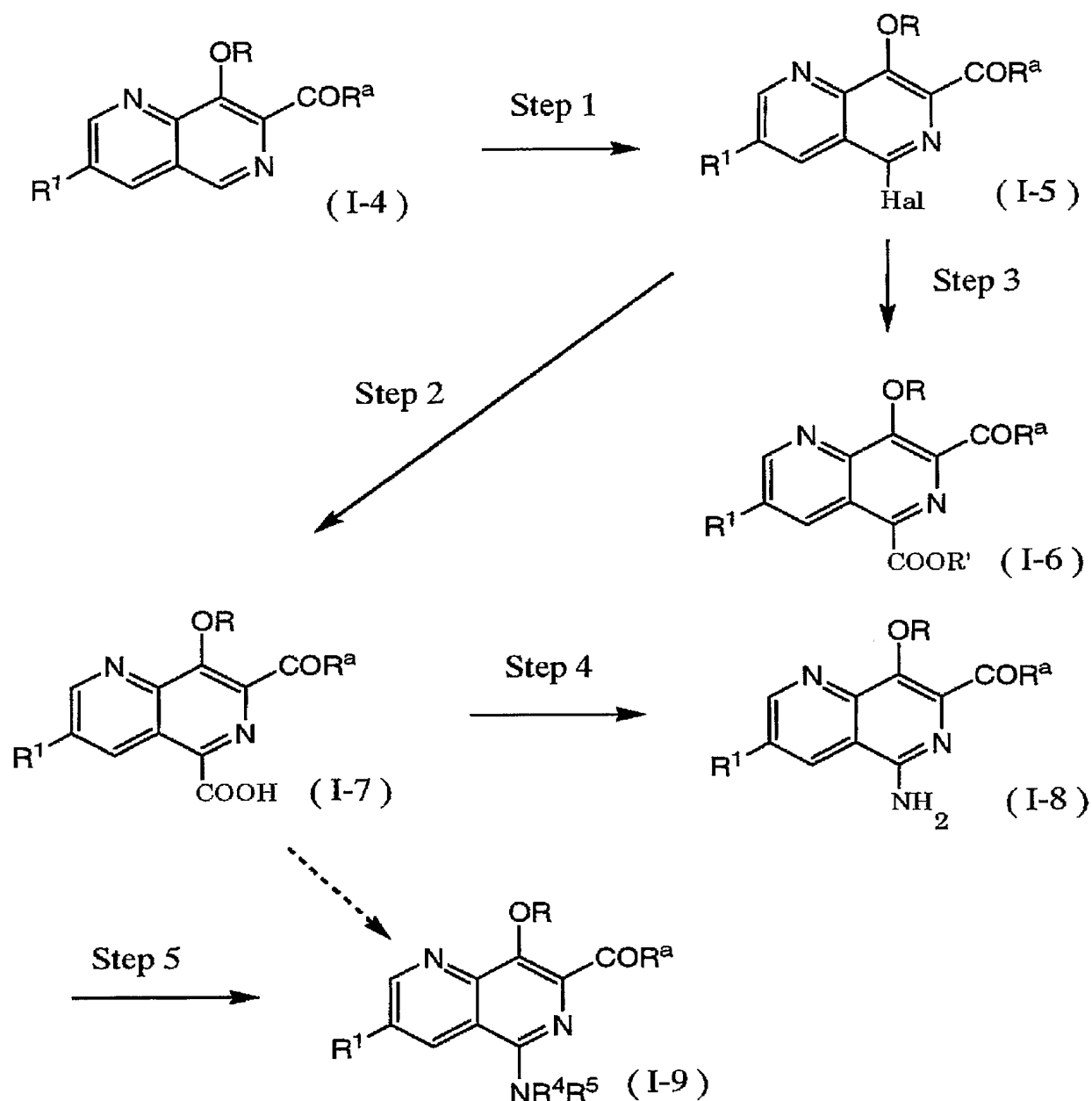
臭化水素／酢酸としては、47%臭化水素／酢酸が好ましい。

本工程はさらに、0℃～室温でBBr₃を使用するか、あるいは150～220℃でピリジニウムクロリドを使用しても行える。またトリフルオロ酢酸で処理しても脱保護可能である。

【0011】

(3) 5位置換アミノ基の導入

【化 6】



(R は水素またはヒドロキシ保護基； R^a は OH 、エステル残基（例：低級アルコキシ）、または NR^2R^3)

(第1工程)

化合物 (I-4) を、好ましくは酢酸溶媒中、酢酸ナトリウム等の存在下で、ハロゲン（例：臭素）と反応させることにより、化合物 (I-5) を得る。反応温度は通常約 $0^\circ C$ ~ $100^\circ C$ 、好ましくは約 $20^\circ C$ ~ $30^\circ C$ である。

(第2工程)

化合物 (I-5) を一酸化炭素導入反応に付して化合物 (I-7) を得る。好ましくは化合物 (I-5) をジメチルスルホキシド等の溶媒中、酢酸パラジウム (II)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、トリエチルアミン、および水の存在下、一酸化炭素と反応させることにより行うことができる。反応温度は通常室温 ~ $100^\circ C$ 、好ましくは室温である。

(第3工程)

化合物(I-5)を第2工程に準じて一酸化炭素導入反応に付して化合物(I-6)を得る。この場合、R'部分を有するアルコールなどを共存させればよい。

(第4工程)

化合物(I-7)を好ましくはジメチルホルムアミド等の溶媒中、ジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンで処理することにより、化合物(I-8)を得る。反応温度は通常約70℃～80℃である。

(第5工程)

化合物(I-8)をN-アルキル化、N-アシル化、N-スルホニル化等することにより化合物(I-9)を得る。反応温度は通常約0℃～100℃、好ましくは約0℃～室温である。なお化合物(I-7)をアミド化することにより化合物(I-9)を得ることもできる。

Rで示されるヒドロキシ保護基としては、例えば炭素数1～8のアルキル(メチル、メトキシメチル、エチル、エトキシメチル、ヨードエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、エトキシエチル、メチルチオエチル、メタンスルホニルエチル、トリクロロエチル、t-ブチルなど)、炭素数3～8のアルケニル(プロペニル、アリル、イソプレニル、ヘキセニル、フェニルプロペニル、ジメチルヘキセニルなど)、炭素数7～19のアラルキル(ベンジル、メチルベンジル、ジメチルベンジル、メトキシベンジル、エトキシベンジル、ニトロベンジル、アミノベンジル、ジフェニルメチル、フェニルエチル、トリチル、ジ-t-ブチルヒドロキシベンジル、フタリジル、フェナシルなど)、炭素数6～12のアリール(フェニル、トルイル、ジイソプロピルフェニル、キシリル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、インダニルなど)、炭素数1～12のアミノ基(アセトンオキシム、アセトフェノンオキシム、アセトアルドキシム、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなどとエステルを形成する基)、炭素数3～12の炭化水素化シリル(トリメチルシリル、ジメチルメトキシシリル、t-ブチルジメチルシリルなど)、炭素数3～12の炭化水素化スタニル(トリメチルスタニルなど)などが例示される。

上記方法により得られる本発明化合物は、さらに当業者に周知の方法により化学修飾し得る。また各反応の原料として、所望により塩または反応性誘導体を使用してもよい。さらに各反応に際して官能基(例:アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ)が存在する場合には、あらかじめ保護しておいてもよい。

【0012】

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および/又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および/又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておく、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシュー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

【実施例】

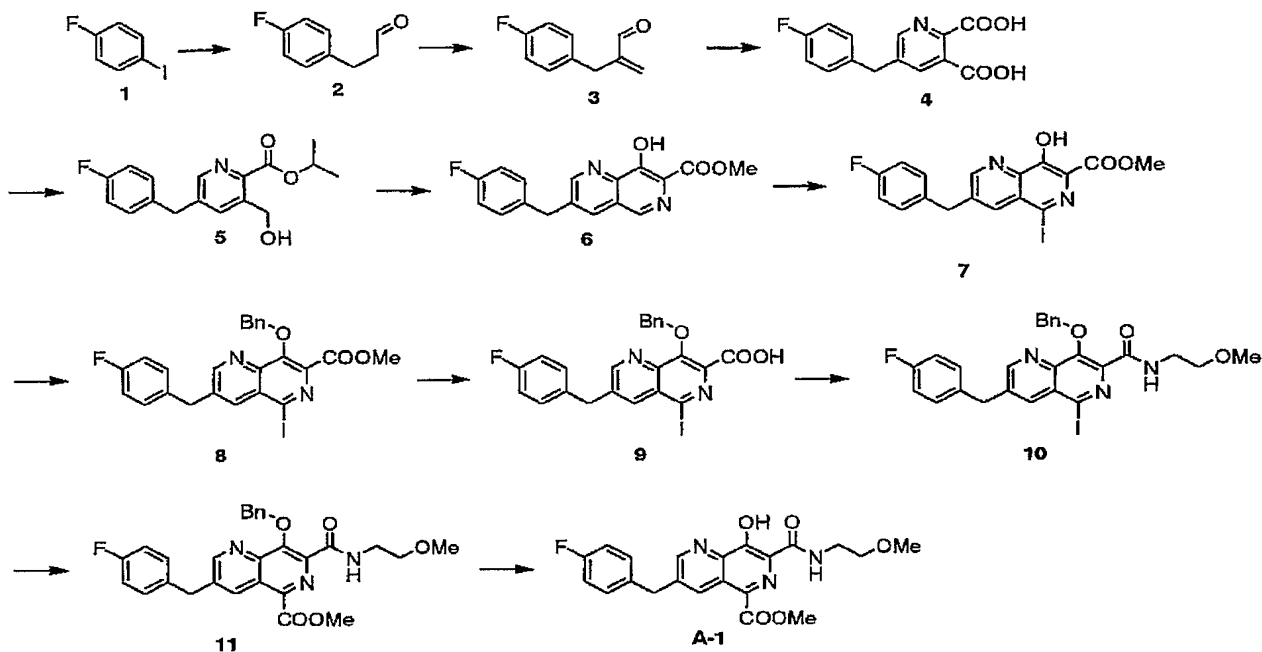
【0013】

(略号)

Me=メチル；Bn=ベンジル；Bz=ベンゾイル；Boc=tert-ブトキシカルボニル；Cbz=ベンジルオキシカルボニル；DMSO=ジメチルスルホキシド

実施例A-1

【化7】



A-1. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸メチル

1) 文献 (Chem. Commun., 1984, 1287) 記載の方法に準じて、4-フルオロヨードベンゼン (50 g, 225 mmol) とアリルアルコール (23 ml, 337 mmol) を酢酸パラジウム存在下、Heck反応に付し、減圧蒸留 (94-96°C, 7mmHg) によって3-(4-フルオロフェニル)プロピオナール2 (27.5 g) を収率80%で得た。

NMR(CDCl₃) δ: 2.73-2.79(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.4Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 9.81(1H, t, J=1.2Hz).

2) 上記化合物2 (53 g, 348 mmol) を37%ホルマリン (31.2 ml) と、ジエチルアミン塩酸塩 (38.3 g) 中で、110°C 1時間加熱した後、エーテルを加え、3回水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧蒸留 (101-103°C, 8mmHg) によって、2-(4-フルオロベンジル)-2-プロペナール3 (45.3 g) を収率79%で得た。

NMR(CDCl₃) δ: 3.54(2H, s), 6.07(1H, d, J=0.6Hz), 6.11(1H, t, J=1.4Hz), 6.94-7.01(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 9.59(1H, s).

3) 文献 (特開昭64-16764) 記載の方法に準じて、上記化合物3 (253g, 1.54 mol) と、文献 (Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3236.) 既知化合物2-アミノブタンジカルボン酸ジエチルエステル (240 g, 1.28 mol) を反応させた後、水酸化ナトリウム (154g, 3.85 mol) 水溶液 (600 ml) でアルカリ加水分解して、2-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2, 3-ジカルボン酸4 (150 g) を収率43%で得た。

NMR(DMSO-d₆) δ: 4.09(2H, s), 7.11-7.18(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.05(1H, d, J=2.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 13.50(2H, br s).

4) 上記化合物4 (120 g, 466 mmol) を無水酢酸中、120°Cで2時間加熱後、溶媒を留去し、得られた酸無水物を文献 (J. Med. Chem., 1989, 32, 827.) 記載の方法に準じて、加イソプロピルアルコール分解、続く酸塩化物の還元によって5-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸イソプロピルエステル5 (32.1 g) を収率35%で得た。

得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.45(6H, d, J=6.2Hz), 3.63(1H, br s), 4.01(2H, s), 4.76(2H, s), 5.34(1H, sep, J=6.2Hz), 6.69-7.03(2H, m), 7.00-7.15(2H, m), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.1Hz).

5) 上記化合物5 (59.0 g, 195 mmol) を文献 (W002/30930) 記載の方法に準じて、N-トシルグリシン メチルエステルと光延反応に付した後、1Mナトリウムメトキシドで閉環させ、3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル6 (50.3 g) を収率83%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 4.13(3H, s), 4.23(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.97(1H, m), 8.77(1H, s), 9.08(1H, d, J=2.1Hz), 11.77(1H, s).

6) 上記化合物6 (3.56 g, 11.4 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に、N-ヨードスクシンイミド (3.06 g, 13.6 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に、クロロホルムを加え、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル7 (4.97 g) を収率99%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 4.10(3H, s), 4.27(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 8.10(1H, m), 8.99(1H, d, J=1.8Hz), 11.76(1H, s).

7) 上記化合物7 (8.76 g, 20 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (80 ml) に、DBU (4.48 ml, 30 mmol) と臭化ベンジル (3.56 ml, 30 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル8 (7.64 g) を収率72%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.94(3H, s), 4.26(2H, s), 5.54(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.26(2H, m), 7.32-7.41(3H, m), 7.55-7.57(2H, m), 8.13(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.1Hz).

8) 上記化合物8 (20.0g, 37.86mmol) にテトラヒドロフラン (100ml) 及びメタノール (100ml) を加え懸濁し、室温攪拌下、2N水酸化ナトリウム水溶液 (24.6ml, 49.2mmol) を加え入れ攪拌を続けた。4時間後、2N塩酸 (24.6ml, 49.2mmol) を加え入れた後、反応液を減圧濃縮しクロロホルム (150ml) と水 (150ml) を加え振とう分液し飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。残渣 (20.8g) にジイソプロピルエーテル (80ml) とn-ヘキサン (80ml) を加え水浴上で加温し結晶化後、濾取しジイソプロピルエーテル:n-ヘキサン (1:1) で洗浄し、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸9 (19.41g, 99.7%) の収率で得た。

融点: 132-134°C

NMR(CDCl₃) δ : 4.28(2H, s), 5.69(2H, s), 7.05-7.11(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.31-7.39(3H, m), 7.59-7.62(2H, m), 8.13-8.14(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 10.80(1H, brs).

9) 上記化合物9 (7.0g, 13.6mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (208mg, 1.36mmol) にジクロルメタン (75ml) を加え懸濁し窒素気流中、氷冷攪拌下、2-メトキシエチルアミン (1.42ml, 16.3mmol) を加え続いて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド (3.13g, 16.3mmol) を加え入れ、30分後に室温攪拌を行った。3時間後、反応液を減圧留去し残渣 (12g) に酢酸エチル (150ml) 及び水 (100ml) を加え溶解し、2

N塩酸水溶液(5.7ml, 11.4mmol)を加え振とう分液して水洗1回更に塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。得られた残渣(7.97g)にメタノール(5ml)を加え溶解し、加温下、ジイシプロピルエーテル(35ml)を少しずつ加え室温放置後、濾取しジイシプロピルエーテルで洗浄し10(6.31g, 81.1%)を得た。又、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し更に8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド10(437mg, 5.6%)を得た。
NMR(CDC1₃) δ : 3.38(3H, s), 3.56-3.59(2H, m), 3.64-3.70(2H, m), 4.25(2H, s), 5.52(2H, s), 7.03-7.10(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.31-7.39(3H, m), 7.64-7.66(2H, m), 7.98(1H, m), 8.09-8.10(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.1Hz).

10) 上記化合物10(400mg, 0.7mmol)及びパラジウムアセテート(8mg, 0.035mmol)をジメチルホルムアミド(11ml)に溶解し、メタノール(0.29ml, 7.16mmol)続いてトリエチルアミン(0.30ml, 2.15mmol)を加えてから反応容器内を一酸化炭素で3回脱気置換を繰り返し実施後、一酸化炭素存在下、室温撈拌を行った。6時間後、反応混合物に酢酸エチル(40ml)、水(30ml)、10%クエン酸(4ml)を加え、振とう分液し水層を更に酢酸エチルで1回抽出後、酢酸エチル層を水洗2回行い硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。得られた残渣(0.38g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し結晶性8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸メチルエステル11(296mg, 84.1%)を得た。

融点: 94°C

NMR(CDC1₃) δ : 3.37(3H, s), 3.56-3.59(2H, m), 3.65-3.71(2H, m), 4.04(3H, s), 4.22(2H, s), 5.67(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.30-7.39(3H, m), 7.61-7.64(2H, m), 8.08(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.10(1H, m).

11) 上記化合物11(293mg, 0.583mmol)にトリフルオロ酢酸(2.9ml)を加え溶解し室温放置した。1.5時間後、反応液を減圧留去し残渣にトルエンを加え再び留去した。得られた残渣にクロロフォルムを加え溶解し氷水中に注入し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え振とうしpH8.60とし、その後10%クエン酸水溶液(2.5ml)を加え入れ、振とうしpH5.36とし分液した後、水洗1回行い硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し得られた残渣をアセトノージエチルエーテルから再結晶し、A-1(174mg, 72.5%)を得た。

融点: 168-169°C

元素分析: C₂₁H₂₀FN₃O₅として

計算値(%): C, 61.01; H, 4.88; F, 4.60; N, 10.16.

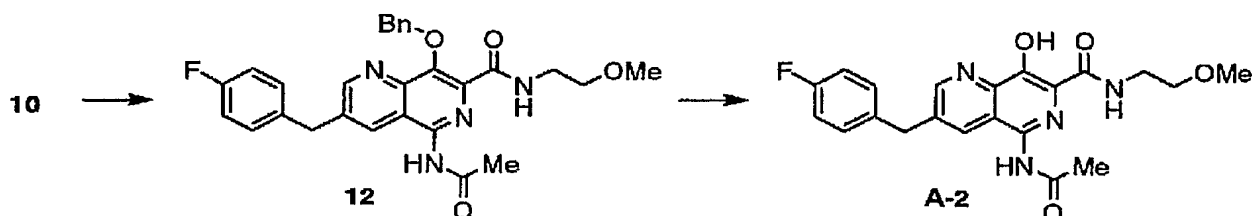
分析値(%): C, 61.15; H, 4.76; F, 4.44; N, 10.26.

NMR(CDC1₃) δ : 3.44(3H, s), 3.62-3.66(2H, m), 3.70-3.76(2H, m), 4.02(3H, s), 4.22(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 8.34(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 13.88(1H, brs).

【0014】

実施例A-2

【化8】



A-2. 5-アセチルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カ

ルボン酸 2-メトキシエチルアミド

1) 10 (571mg, 1mmol) 及び酢酸アミド (89mg, 1.5mmol) にジオキサン (12ml) を加え溶解し、窒素気流中、室温攪拌下、炭酸セシウム (488mg, 1.5mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンセン (88mg, 0.152mmol) 更に酢酸パラジウム (24mg, 0.107mmol) を加え入れ、70℃油浴中で5時間加熱攪拌を行った。混合物に酢酸エチル、水及び塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを行った後、アセトン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、5-アセチルアミノ-8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド 12 (245mg, 80.9%) を無色結晶で得た。

融点: 147-149℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.31(3H, brs), 3.28(3H, s), 3.46(2H, t, J=5.1Hz), 3.58(2H, t, J=5.1Hz), 4.21(2H, s), 5.53(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.36-7.39(3H, m), 7.57-7.59(2H, m), 8.12(1H, brs), 8.20(1H, m), 8.46(1H, brs), 9.00(1H, d, J=1.8Hz).

2) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物10 (390mg, 0.776 mmol) からA-2 (271mg) を85%の収率で得た。

融点: 216-217℃

元素分析: C₂₁H₂₀FN₄O₄ として

計算値 (%): C, 61.16; H, 5.13; F, 4.61; N, 13.59.

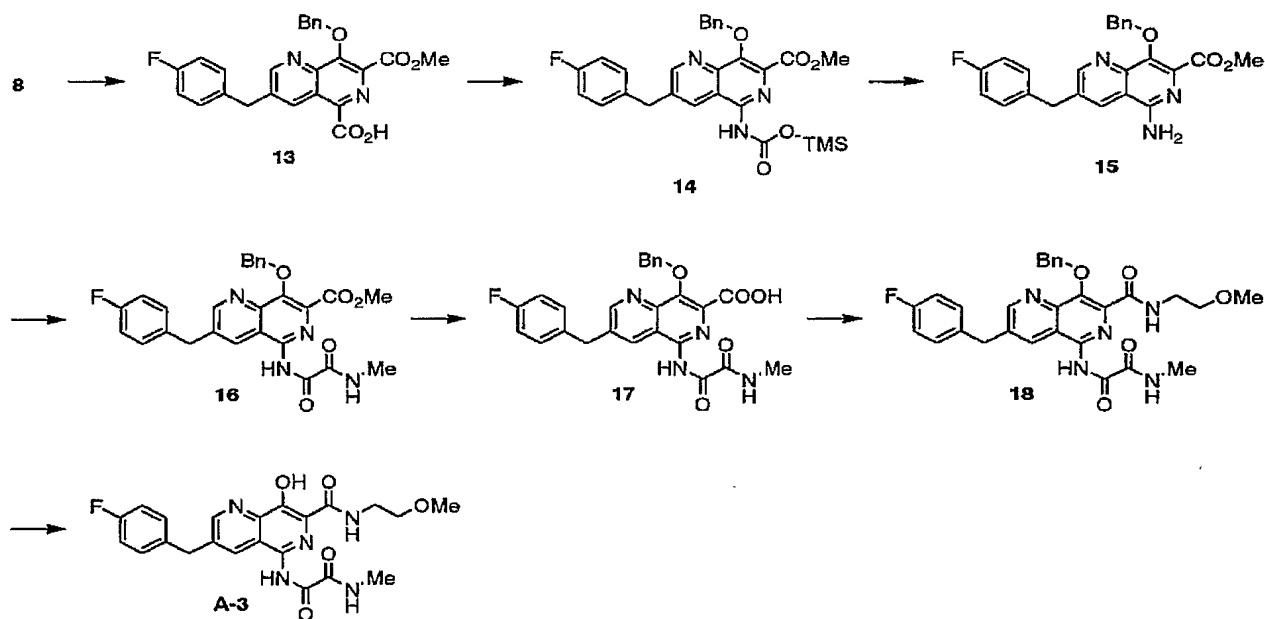
分析値 (%): C, 61.06; H, 5.17; F, 4.38; N, 13.43.

NMR(CDCl₃) δ : 2.30(3H, brs), 3.43(3H, s), 3.59-3.63(2H, m), 3.66-3.72(2H, m), 4.20(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.67(1H, brs), 7.97(1H, brs), 8.06(1H, m), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 13.21(1H, brs).

【0015】

実施例 A-3

【化9】



A-3. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

1) 実施例A-1の10)の方法に準じて上記化合物8 (30g, 56.8 mmol) から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボン酸 7-メチルエステル13 (21.1 g) を83%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.77 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.51-7.42 (2H, m), 9.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.74 (1H, m), 11.4 (1H, s).

2) 上記化合物13 (9.49 g, 21.3 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (5.72 ml, 25.5 mmol)、トリエチルアミン (4.14 ml, 29.7 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール (4.26 ml, 29.7 mmol) のテトラヒドロフラン (95 ml) 溶液を、窒素気流下3時間加熱還流した。室温に戻した反応液に10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して化合物14の粗生成物を (14.31 g) 油状物質として得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

3) 上記化合物14の粗生成物 (14.31 g) のテトラヒドロフラン (95 ml) 溶液に1Mフッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 (32 ml) とフッ化カリウム (1.86 g) を加え、室温下終夜撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶し、5-アミノ-8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル 15 (7.48 g) を収率84%で得た。更に2番晶として 431 mgを得た。

融点: 159-160°C

NMR (CDCl₃) δ : 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 5.28 (2H, br. s), 5.35 (2H, s), 7.03 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.86 (1H, br.s), 9.01 (1H, d, J=2.1Hz).

4) 上記化合物15 (1.0 g, 2.40 mmol) とピリジン (0.49 ml, 6.00 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を-10°Cに冷却し、オギザリルクロライド (0.42 ml, 4.80 mmol) を加え20分間撹拌した。同温度で40%メチルアミン水溶液 (1.9 ml) を加え、さらに10分間撹拌した。反応液に水と2M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固形物をメタノールで洗浄し、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(メチルアミノオギザリルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル 16 (908 mg) を75%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.01 (3H, d, J=5.4Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.54 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.03 (1H, d, J=2.1Hz), 9.81 (1H, br s).

5) 上記化合物16 (388 mg, 0.772 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし5M水酸化ナトリウム水溶液 (0.46 ml, 2.30 mmol) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液に5M塩酸 (0.46 ml, 2.30 mmol) を加え中和し、さらに2M塩酸 (0.5 ml) で酸性とした後に、水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン-メタノールで再結晶した。8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(メチルアミノオギザリルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 17 (271 mg) を72%の収率で得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78 (3H, d, J=4.9Hz), 4.26 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.11-7.19 (2H, m), 7.35-7.44 (5H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=4.9Hz), 9.18 (1H, d, J=2.1Hz), 11.18 (1H, s), 13.44 (1H, s).

6) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物17(183 mg, 0.375 mmol)からN-[8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド 18(107 mg)を52%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.02(3H, d, J=5.1 Hz), 3.34 (3H, s), 3.49-3.55(2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 4.20(1H, s), 5.54(1H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.16-7.23(3H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61-7.66(2H, m), 8.06(1H, s), 8.10-8.14(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz).

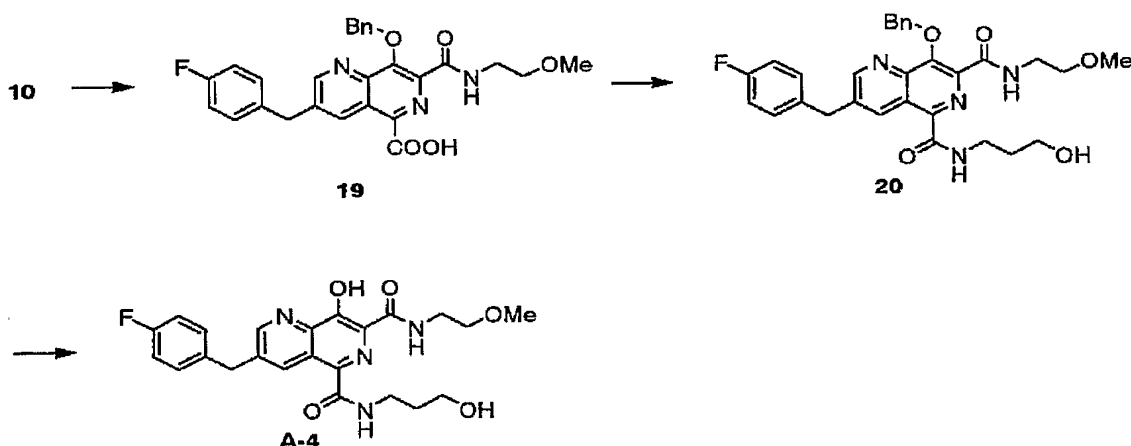
7) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物18(100mg, 0.183 mmol)からA-3 (64 mg)を77%の収率で得た。

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.77(3H, d, J=4.8Hz), 3.28(3H, s), 3.52(4H, s), 4.25(2H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.32-7.39(2H, m), 8.23(1H, s), 8.84-8.95(2H, m), 9.09(1H, s), 11.00(1H, s), 13.71(1H, s).

【0016】

実施例 A-4

【化10】



A-4. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-カルボン酸 5-[(3-ヒドロキシプロピル)アミド] 7-[(2-メトキシエチル)アミド]

1) 実施例A-1の10)の方法に準じて、上記化合物10(3.00 g, 5.25 mmol)から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 19(1.56 g)を61%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.29(3H, s), 3.42-3.50(2H, m), 3.57-3.64(2H, m), 4.25(2H, s), 5.79(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.34-7.43(3H, m), 7.48-7.53(2H, m), 8.09-8.13(1H, m), 9.05(1H, d, J=2.1Hz), 9.74(1H, d, J=2.1Hz).

2) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物19(200 mg, 0.409 mmol)から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸3-ヒドロキシプロピルエステル 20(176 mg)を77%の収率で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.87-1.95(2H, m), 3.40(3H, s), 3.57-3.61(2H, m), 3.64-3.73(4H, m), 3.94(2H, t, J=5.3Hz), 4.21(2H, s), 5.63(2H, s), 6.97-7.06(2H, m), 7.15-7.26(2H, m), 7.27-7.39(3H, m), 7.61-7.66(2H, m), 8.33(1H, t, J=5.4Hz), 9.02(1H, d, J=2.2Hz), 9.36-9.40(1H, m), 9.94(1H, s).

3) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物20(170 mg, 0.311 mmol)からA-4(82 mg)を58%の収率で得た。

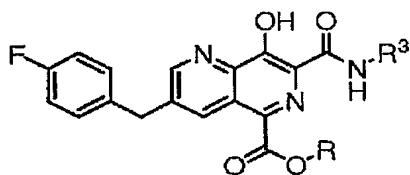
NMR (CDCl₃) δ : 1.89-1.98(2H, m), 3.49(3H, s), 3.62-3.71(4H, m), 3.72-3.79(2H, m), 4.05(2H, t, J=5.0Hz), 4.20(2H, s), 6.95-7.04(2H, m), 7.15-7.23(2H, m), 8.48-8.54(1H, m), 8.99(1H, d, J=2.2Hz), 9.50(1H, br s), 9.90(1H, d, J=2.2Hz), 13.40(1H, s).

【0017】

実施例A-5-A-8

実施例A-1の方法に準じて、化合物A-5-A-8を合成した。

【化11】



A-5: R³ = -CH₂CH₂OMe, R = -CH₂CH₂OMe

A-6: R³ = -CH₂CH₂OMe, R =

A-7: R³ = -NMe₂, R = -Me

A-8: R³ = -NMe₂, R = -CH₂CH₂OMe

実施例 A-5. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)
[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 2-メトキシエチルエステル

融点: 139-141°C

元素分析: C₂₃H₂₄FN₃O₆ として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl₃) δ : 3.44(3H, s), 3.46(3H, s), 3.61-3.65(2H, m), 3.70-3.75(2H, m), 3.78-3.81(2H, m), 4.21(2H, s), 4.57-4.60(2H, m), 6.70-7.06(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 8.36-8.40(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.4Hz), 9.08(1H, d, J=2.4Hz), 13.88(1H, brs).

実施例 A-6. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)
[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 1-アセチルピペリジン-4-イルエステル

融点: 92-94°C

元素分析: C₂₇H₂₉FN₄O₆ · 0.7H₂O として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl₃) δ : 1.80-1.95(2H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.15(3H, s), 3.41(3H, s), 3.47-3.54(1H, m), 3.63-3.75(6H, m), 3.85-3.91(1H, m), 4.23(2H, s), 5.32-5.39(1H, m), 7.01-7.07(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 8.34-8.38(1H, m), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 13.84(1H, brs).

実施例 A-7. 7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 メチルエステル

融点: 169-170°C

元素分析: C₂₀H₁₉FN₄O₄ として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl₃) δ : 2.82(6H, s), 4.03(3H, s), 4.22(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 8.77(1H, brs), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 13.60(1H, brs).

実施例 A-8. 7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 2-メトキシエチルエステル

融点: 138(wet)-210°C

元素分析: $C_{22}H_{23}FN_4O_5$ として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

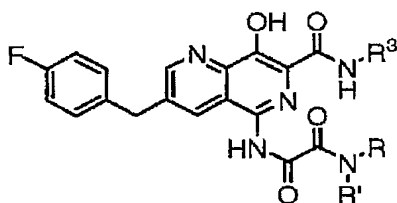
NMR($CDCl_3$) δ : 2.79(6H, s), 3.47(3H, s), 3.78-3.81(2H, m), 4.21(2H, s), 4.58-4.61(2H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 8.76(1H, brs), 9.02(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.05(1H, m), 13.68(1H, brs).

【0018】

実施例A-9-A-10

実施例A-3の方法に準じて、化合物A-9-A-10を合成した。

【化12】



A-9:	$R^3 = -CH_2CH_2OMe,$	$R = -OMe,$	$R' = -H$
A-10:	$R^3 = -NMe_2,$	$R = -OMe,$	$R' = -H$
A-11:	$R^3 = -NMe_2,$	$R = -Me,$	$R' = -H$
A-12:	$R^3 = -NMe_2,$	$R = -NMe_2,$	$R' = -H$
A-13:	$R^3 = -CH_2CH_2OMe,$	$R = -CH_2CH_2OMe,$	$R' = -H$
A-14:	$R^3 = -CH_2CH_2OMe,$	$R = -NMe_2,$	$R' = -H$
A-15:	$R^3 = -CH_2CH_2OMe,$	$R = -Me,$	$R' = -Me$

A-9. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メトキシオギザルアミド

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.28(3H, s), 3.52(4H, s), 3.71(3H, s), 4.26(2H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.26(1H, s), 8.86(1H, br s), 9.10(1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.11(1H, s), 12.34(1H, s), 13.71(1H, br s).

A-10. N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メトキシオギザルアミド

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.62(6H, s), 3.71(3H, s), 4.25(2H, s), 7.11-7.18(2H, m), 7.33-7.38(2H, m), 8.24(1H, s), 9.09(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.83(1H, br s), 11.03(1H, br s), 12.35(1H, br s), 13.70(1H, br s).

A-11. N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

NMR($CDCl_3$) δ : 2.82(6H, s), 3.04(3H, d, $J=5.2$ Hz), 4.20(2H, s), 6.98-7.07(2H, m), 7.13-7.21(2H, m), 7.46-7.54(1H, m), 7.93(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.61(1H, br s), 9.03(1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.66(1H, s), 12.95(1H, br s).

A-12. 2-(N',N'-ジメチルヒドラジノ)-N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-イル]-2-オキソアセトアミド

NMR($CDCl_3$) δ : 2.73(6H, s), 2.78(6H, s), 4.21(2H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.13-7.21(2H, m), 7.88(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.10(1H, br s), 8.47(1H, s), 9.04(1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.61(1H, s), 13.11(1H, br s).

A-13. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-(2-メトキシエチル)オギザルアミド

NMR($CDCl_3$) δ : 3.42(3H, s), 3.44(3H, s), 3.55-3.65(6H, m), 3.65-3.73(2H, m), 4.21(2H, s), 6.98-7.07(2H, m), 7.13-7.21(2H, m), 7.72-7.79(1H, m), 7.94(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.05-8.12(1H, m), 9.03(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.61(1H, s), 13.34(1H, s).

A-14. 5-[(N',N'-ジメチルヒドラジノオギザリル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃) δ : 2.73(6H, s), 3.43(3H, s), 3.58-3.67(2H, m), 3.66-3.73(2H, m), 4.21(2H, s), 6.98-7.07(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.87(1H, d, J=2.1Hz), 8.46-8.16(m, 2H), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.60(1H, s), 13.36(1H, s).

A-15. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N',N'-ジメチルオギザルアミド

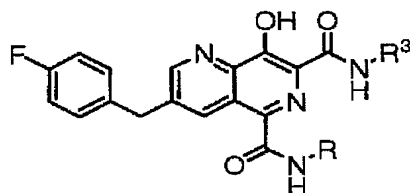
NMR (CDCl₃) δ : 3.13(3H, s), 3.42(6H, s), 3.58-3.63(2H, m), 3.65-3.71(2H, m), 4.20(2H, s), 6.98-7.06(2H, m), 7.14-7.22(2H, m), 7.89(1H, s), 8.09(1H, br s), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.61(1H, br s), 13.31(1H, s).

【0019】

実施例A-16-A-19

実施例A-4の方法に準じて、化合物A-16-A-119を合成した。

【化13】



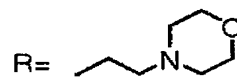
A-16: R³ = -CH₂CH₂OMe,

R = -CH₂CH₂OMe

A-17: R³ = -CH₂CH₂OMe,

R = -NMe₂

A-18: R³ = -CH₂CH₂OMe



A-19: R³ = -CH₂CH₂OMe



A-16. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボン酸 ビス[(2-メトキシエチル)アミド]

NMR (CDCl₃) δ : 3.44(3H, s), 3.45(3H, s), 3.61-3.69(4H, m), 3.69-3.78(4H, m), 4.20(2H, s), 6.97-7.05(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 7.99(1H, br s), 8.15(1H, br s), 9.01(1H, d, J=2.0Hz), 9.74(1H, d, J=2.0Hz), 13.79(1H, s).

A-17. 5-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃) δ : 2.83(6H, s), 3.48(3H, s), 3.66-3.71(2H, m), 3.71-3.78(2H, m), 4.21(2H, s), 6.96-7.05(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 8.18(1H, br s), 8.34(1H, br s), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 9.56(1H, d, J=2.1Hz), 13.77(1H, br s).

A-18. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-カルボン酸 7-[(2-メトキシエチル)アミド] 5-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミド]

NMR (CDCl₃) δ : 2.55-2.59(4H, m), 2.68(2H, t, J=6.0Hz), 3.41(3H, s), 3.58-3.64(4H, m), 3.72-3.81(6H, m), 4.20(2H, s), 6.96-7.04(2H, m), 7.15-7.22(2H, m), 8.16-8.25(2H, m), 9.00(1H, d, J=2.2Hz), 9.74(1H, d, J=2.2Hz), 13.77(1H, br s).

A-19. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-カルボン酸 7-[(2-メトキシエチル)アミド] 5-[(2-モルホリン-4-イルプロピル)アミド]

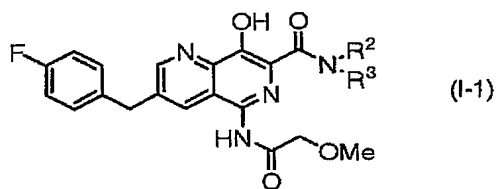
NMR (CDCl₃) δ : 1.95(2H, t, J=6.2Hz), 2.58-2.70(6H, m), 3.42(3H, s), 3.57-3.69(4H, m), 3.69-3.80(6H, m), 4.20(2H, s), 6.96-7.05(2H, m), 7.16-7.23(2H, m), 8.54(2H, br s), 9.00(1H, d, J=2.0Hz), 9.72(1H, d, J=2.0Hz), 13.89(1H, br s).

【0020】

実施例A-20

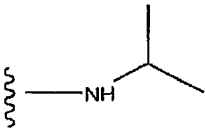
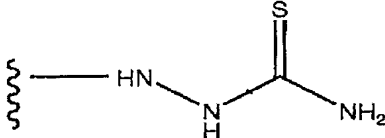
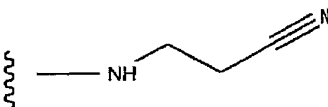
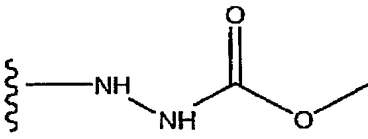
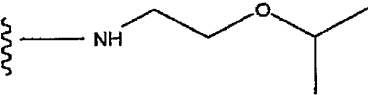
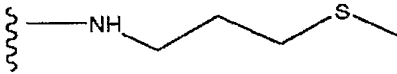
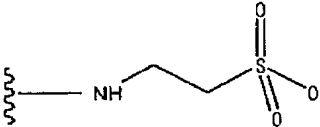
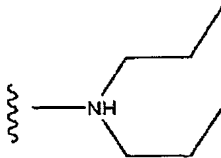
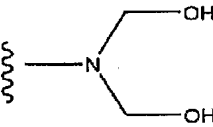
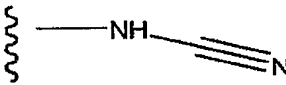
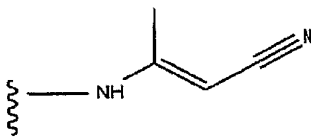
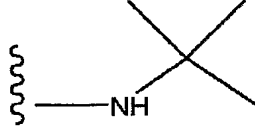
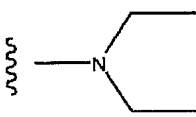
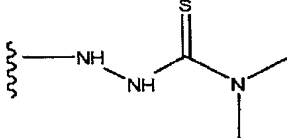
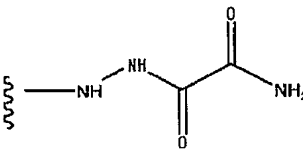
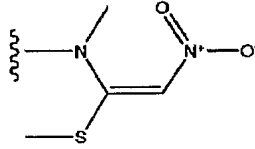
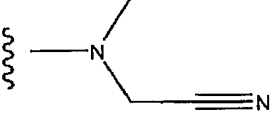
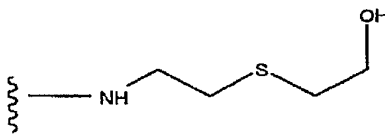
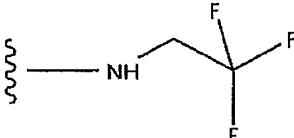

本発明は、以下の化合物も包含する。該化合物は上記実施例と同様に合成可能である。

【化 14】

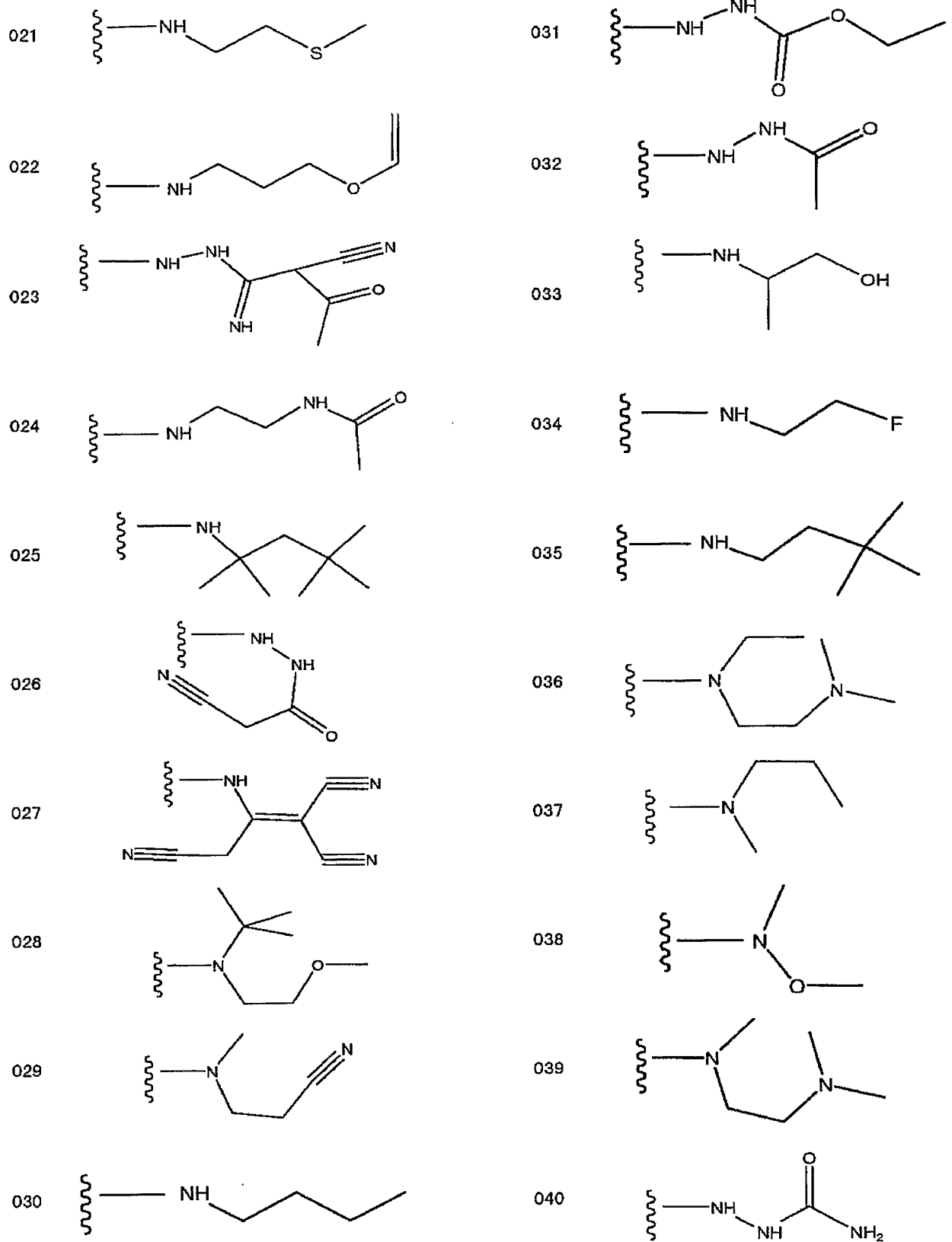


—N R² R³ 部分の構造を以下の表に示す。

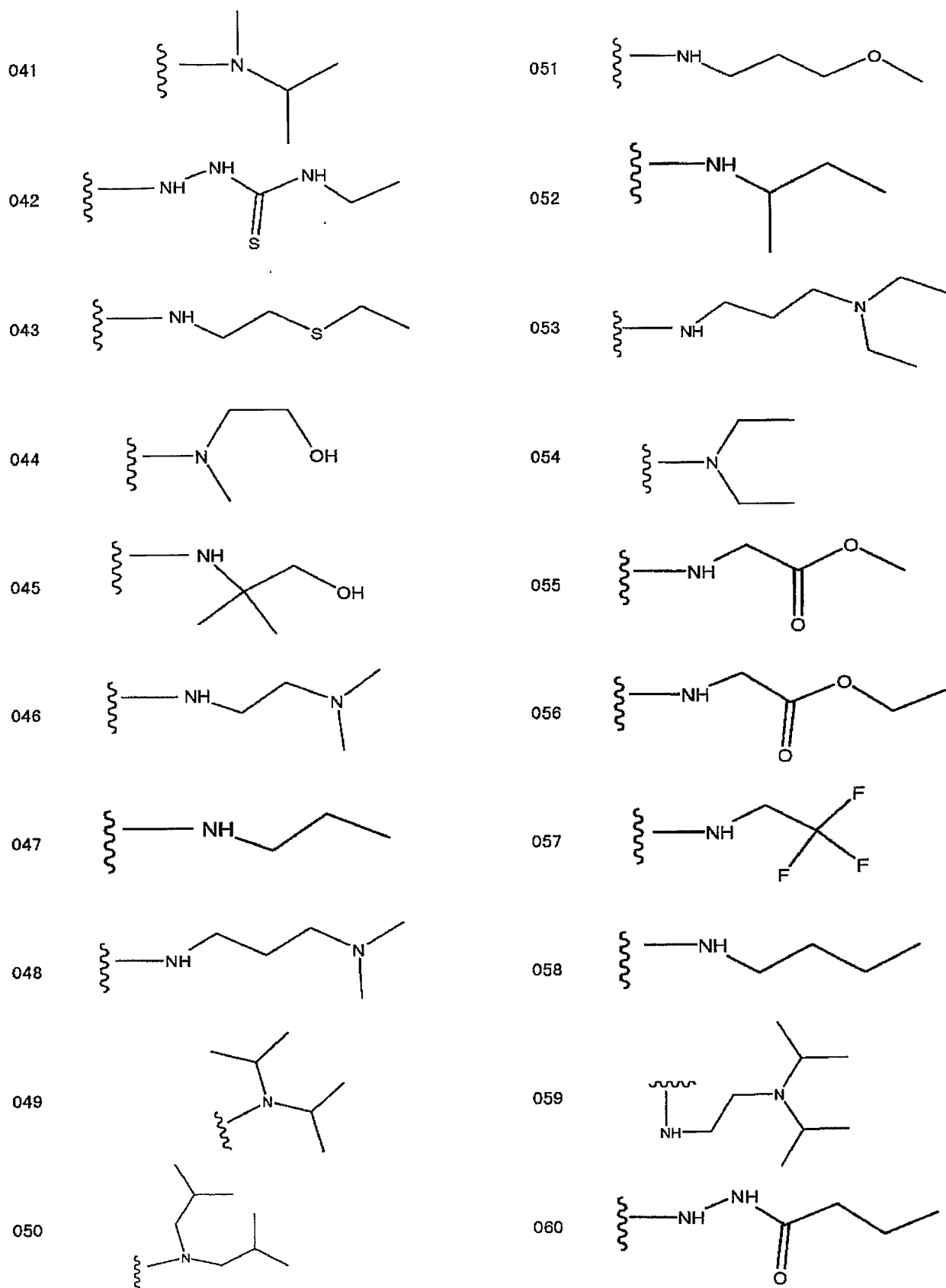
【表 2】

No.	Structure	No.	Structure
001		011	
002		012	
003		013	
004		014	
005		015	
006		016	
007		017	
008		018	
009		019	
010		020	

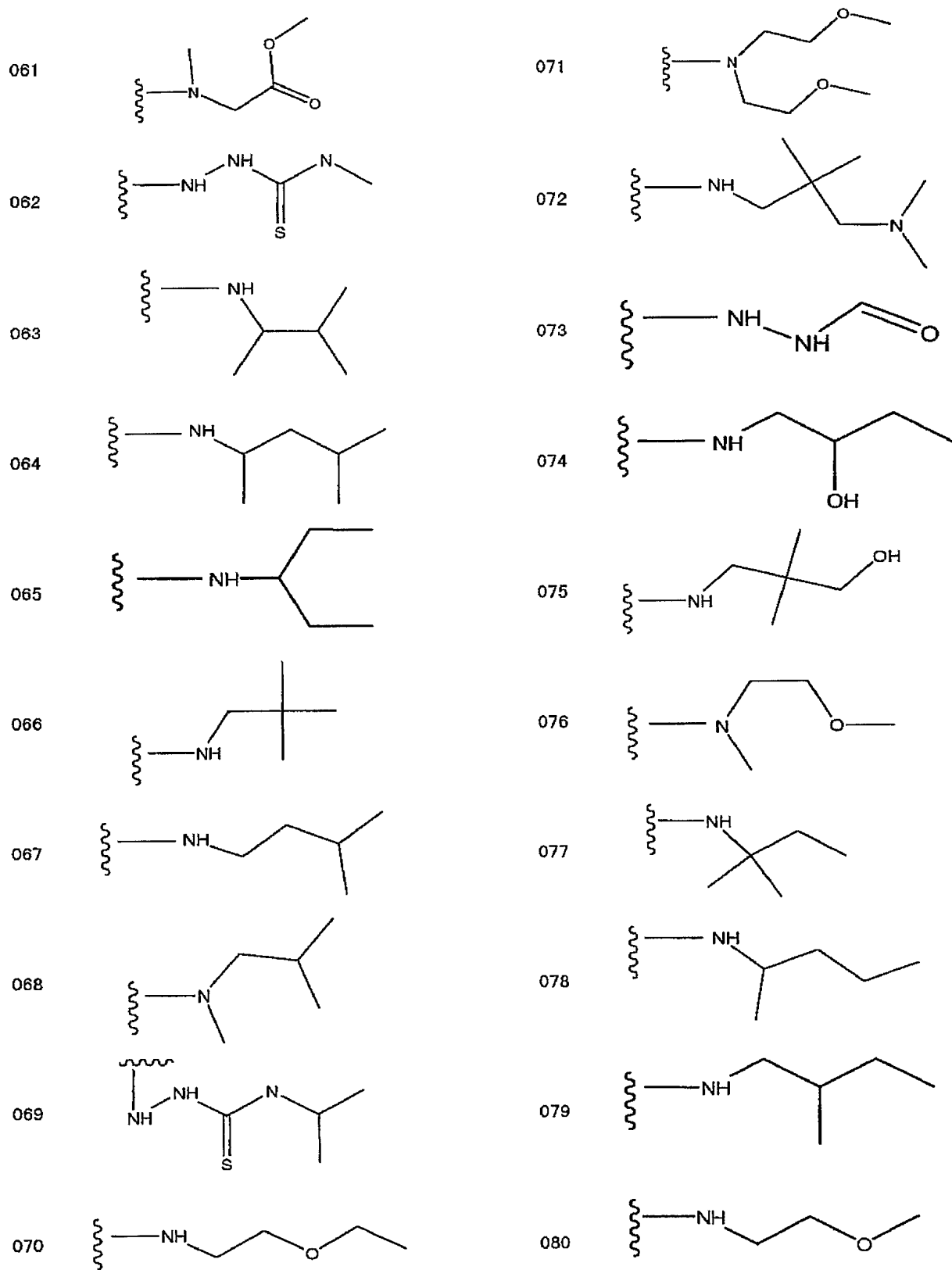
【表 3】



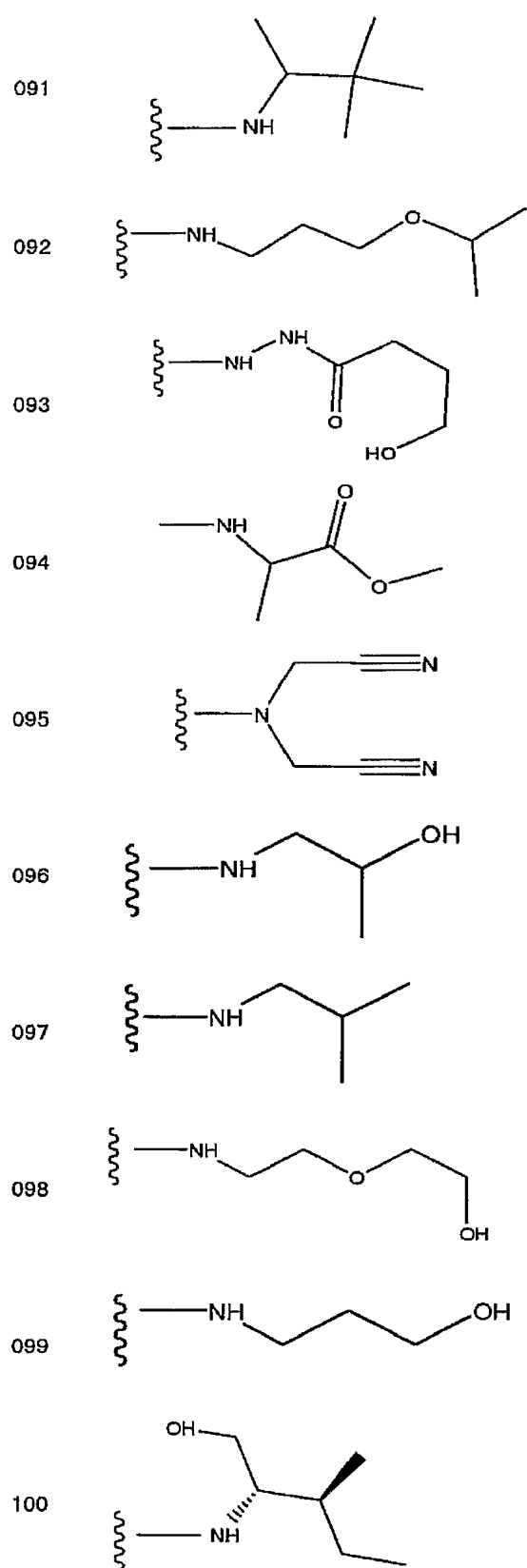
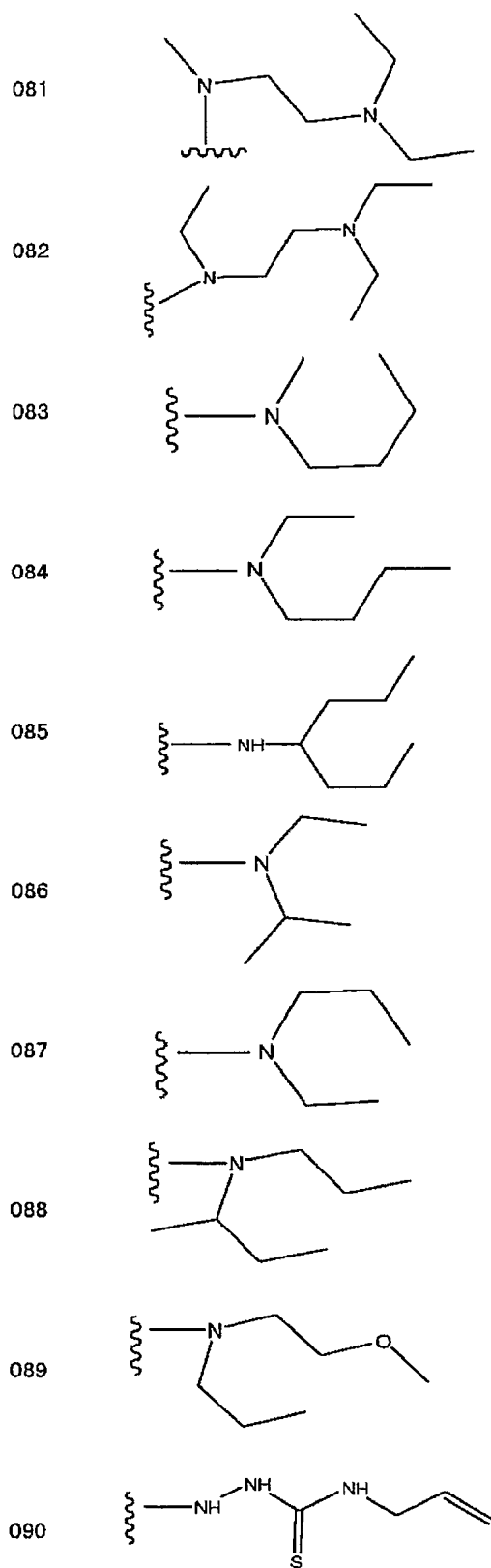
【表 4】



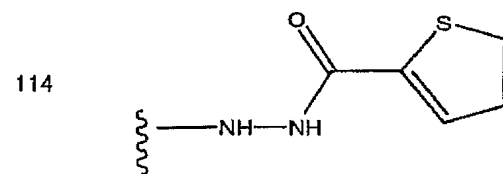
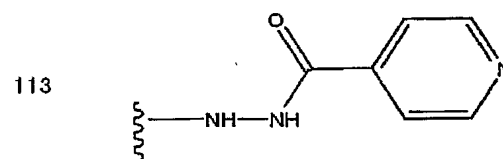
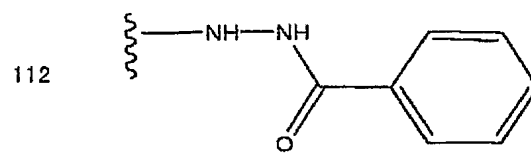
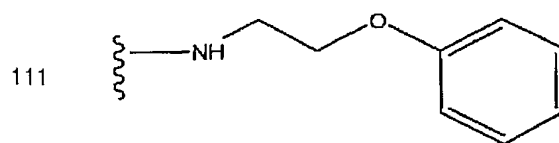
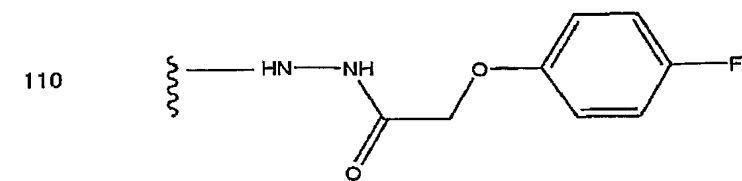
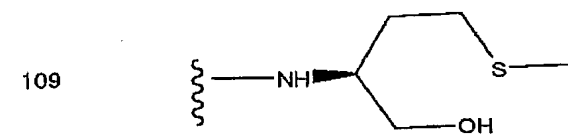
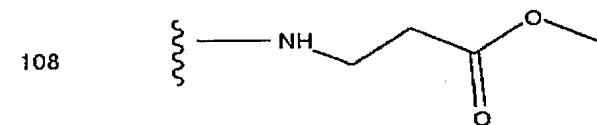
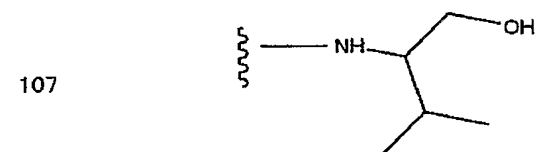
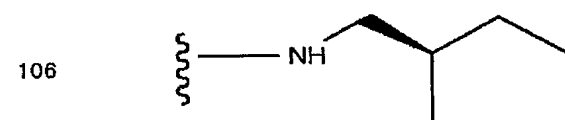
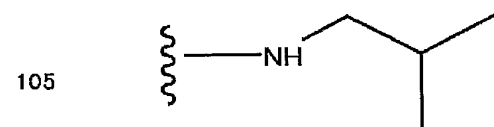
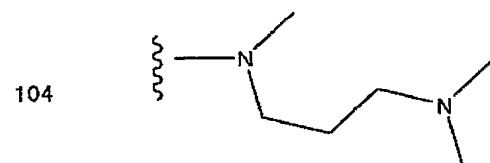
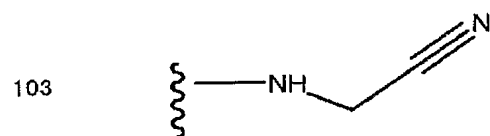
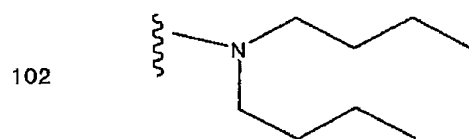
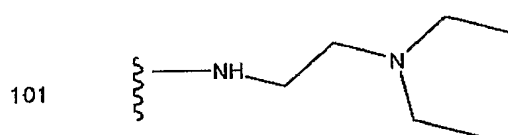
【表 5】



【表 6】



【表 7】



【0021】

試験例 1

インテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) DNA 溶液の調製

アマシヤムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質DNA溶液 (2 pmol/ml) およびターゲットDNA溶液 (5 pmol/ml) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

(基質DNA配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ターゲットDNA配列)

5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA-5'

(2) 阻害率 (IC₅₀ 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories社製) を0.1M炭酸バッファー液 (組成: 90 mM Na₂CO₃, 10 mM NaHCO₃) に溶かし、濃度を 40 μg/mlにした。この溶液、各50 mlをイムノプレート (NUNC社製) のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na₂HPO₄, 0.14 mM KH₂PO₄) で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 mlを加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液 (2 pmol/ml) 50 mlを加え、振盪下、室温で30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MnCl₂, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 ml、蒸留水39 mlから調製した反応溶液51 mlを加えた。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9mlを加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea) 9mlを加えプレートミキサーを用いて良く混合した。

プレートを30℃で60分インキュベート後、反応液を捨て、250 mlの洗浄バッファー (組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) で3回洗浄した。

次に各ウエルにバッファー (組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MgCl₂, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 ml、蒸留水41 mlから調製した反応溶液53 mlを加える。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6 mlを加え、ポジティブコントロール (PC) としてのウエルには、DMSO 6 mlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合する。プレートを30℃で30分インキュベート後、ターゲットDNA (5 pmol/ml) 1mlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合した。

各プレートを30℃で10分間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジFabフラグメント: ベーリンガー社製) を抗体希釈液で2000倍に希釈して100 ml加え、30℃で1時間結合させた後、0.05% Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10 mMパラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories社製), 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を150 ml加えて30℃で2時間反応させ、1 N NaOH溶液50 mlを加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD_{405nm}) を測定し、以下の計算式に従い阻害率 (IC₅₀) を求めた。

阻害率 (%) = 100[1 - ((C abs. - NC abs.) / (PC abs. - NC abs.))]

C abs.; 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NCの吸光度

PC abs. : PCの吸光度

試験例 2

H I V細胞増殖阻害活性を以下に示すアッセイ法で測定する。

(1) HIV(HTLV-IIIIB株)持続感染ヒトT細胞株Molt-4 clone8を、10%牛胎児血清添加RPMI-1640培地で培養し、上清を濾過してウイルスの力価を測定し、-80℃で保存した。一方、各抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質を上記の培養培地で所定の濃度になるように希釈し、96ウエルマイクロプレートに50 μ lずつ分注した。ついで、MT-4細胞浮遊液を100 μ l (3.5 $\times 10^4$ 細胞) ずつを分注し、更に上記HIV含有上清を上記の培養培地で希釈したものを50 μ l (60pfu(plaque forming unit)) ずつ加えた。

(2) 炭酸ガス培養器内で37℃で4日間培養した後、すべてのウエルに3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド(MTT)5mg/ml)、PBSを30 μ l ずつ加え、更に1時間培養した。このとき、生存する細胞はMTTを還元してフォルマザンを析出するので、すべてのウエルから細胞上清を150 μ l ずつ取り除き、代わりに150 μ l の溶解液(10%トリトンX-100および0.4%(v/v)HCl添加イソプロパノール)を加え、プレートミキサーで振とうしてフォルマザンを溶出した。フォルマザンをマイクロリーダーを用いてOD 560nmと690nm(参照波長)で測定し、結果を被対照と比較した。ウイルスによる細胞障害を50%抑制する化合物濃度をEC₅₀とした。

上記試験結果を以下に示す。

【表 8】

実施例 (化合物番号)	試験例 1 (IC ₅₀ , μ g/ml)
A-1	0.0024
A-2	0.019
A-3	0.019
A-5	0.0045
A-6	0.0056
A-9	0.060
A-10	0.068

【0022】

製剤例

「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

(製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

(製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250

セルロース (微結晶)	4 0 0
二酸化ケイ素 (ヒューム)	1 0
ステアリン酸	5
合計	6 6 5 m g

成分を混合し、圧縮して各重量 6 6 5 m g の錠剤にする。

(製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0 . 2 5
エタノール	2 5 . 7 5
プロペラント 2 2 (クロロジフルオロメタン)	7 4 . 0 0
合計	1 0 0 . 0 0

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、- 3 0 ℃ に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 6 0 m g を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	6 0 m g
デンプン	4 5 m g
微結晶性セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン (水中 1 0 % 溶液)	4 m g
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
滑石	1 m g
合計	1 5 0 m g

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 4 5 メッシュ U. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を No. 1 4 メッシュ U. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を 5 0 ℃ で乾燥して No. 1 8 メッシュ U. S. のふるいに通す。あらかじめ No. 6 0 メッシュ U. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 1 5 0 m g の錠剤を得る。

(製剤例 5)

活性成分 8 0 m g を含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	8 0 m g
デンプン	5 9 m g
微結晶性セルロース	5 9 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
合計	2 0 0 m g

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 4 5 メッシュ U. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 2 0 0 m g ずつ充填する。

(製剤例 6)

活性成分 2 2 5 m g を含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	2 2 5 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2 0 0 0 m g
合計	2 2 2 5 m g

活性成分を No. 6 0 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

(製剤例 7)

活性成分 5 0 m g を含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	5 0 m g
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	5 0 m g
シロップ	1 . 2 5 m l
安息香酸溶液	0 . 1 0 m l
香料	q . v .
色素	q . v .
精製水を加え合計	5 m l

活性成分を N o . 4 5 メッシュ U . S . のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	1 0 0 m g
飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

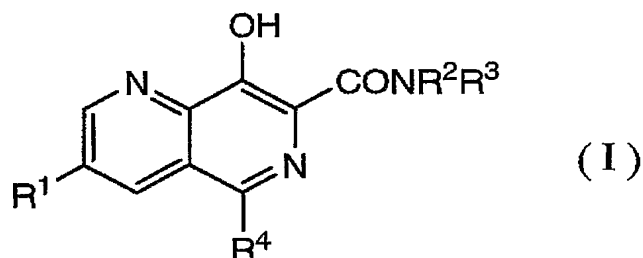
【書類名】要約書

【要約】

【課題】抗ウイルス作用、特にHIVインテグラーゼ阻害活性を有する新規化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。

【解決手段】式：

【化1】



(式中、

R¹は、置換されていてもよいアルキル；

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシ（但し、「置換されていてもよい」に係る各置換基は非環式基である）；

R⁴は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、および「置換されていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい）、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである；）で示される化合物またはその塩。

特願 2 0 0 4 - 0 2 7 8 4 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 9 2 6]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

氏 名 塩野義製薬株式会社